

ZUSAMMENFASSUNG

Bei chronischen Lebererkrankungen sind die charakteristischen Symptome eines Zinkmangels besonders stark ausgeprägt.

Unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung sollte aus folgenden Gründen eine Zinksupplementation erfolgen:

1. Der Schutz der Leber vor umwelt- oder ernährungsbedingten Toxinen wird erhöht.

2. Durch die Zinkgabe bessern sich die sekundären Symptome der Leberinsuffizienz, wie z.B. Hyperammonämie, beeinträchtigte

Immunantwort, Neigung zu entzündlichen Erkrankungen sowie Hautveränderungen; gleichzeitig wird die Entwicklung neuer Symptome verhindert.

3. Die Heilung einer Virushepatitis wird beschleunigt.

Bei Lebererkrankungen ist die Zinkresorption beeinträchtigt. Daher ist die Gabe von Zinkkomplexen mit guter Bioverfügbarkeit wie Zinkhistidin ratsam, dessen Wirksamkeit in klinischen Studien belegt wurde.

Schlüsselwörter: Zinkmangel, Lebererkrankungen, Bioverfügbarkeit, Zinkhistidin

Zink in der Therapie von chronischen Lebererkrankungen

Sven-David Müller, Bad Aachen

Die Ausprägung von Lebererkrankungen steht in direktem Zusammenhang mit dem Zinkstatus des Patienten. Ein schlechter Zinkstatus vermindert die Regenerationsfähigkeit der Leber, während umgekehrt durch Zinksupplementation die Heilungschancen verbessert werden. Aufgrund der teilweise erheblichen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit verschiedener Zinkverbindungen ist die Gabe eines gut verfügbaren Zinkkomplexes wie Zinkhistidin ratsam. Für diese Verbindung wurden Verbesserungen der hepatischen und zerebralen Funktionen in klinischen Untersuchungen nachgewiesen.

Zink – ein lebensnotwendiges Spurenelement

Bei chronischen Lebererkrankungen wurden Zinkmangelzustände erstmals 1956 beschrieben [1]. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ist ein Zinkmangel in Serum und Lebergewebe feststellbar, außerdem ist die Zinkausscheidung über den Urin erhöht.

Die lebensnotwendige Bedeutung von Zink beschrieb Raulin erstmals im Jahre

1869 für das Wachstum des Pilzes *Aspergillus niger* [2]. In den 50er Jahren des vergangenen Jahrtausends dokumentierten Wissenschaftler verschiedenste Manifestationen eines Zinkmangels [3, 4]. Zink ist für verschiedene biologische Vorgänge im Organismus unentbehrlich. Es ist neben Eisen mengenmäßig das zweithäufigste Spurenelement im menschlichen Körper und das häufigste in den Zellen vorkommende Element. Zink findet sich in allen Geweben des Körpers, rund 10 % des Körperzinkbestandes in der Leber. Der Zinkbestand im Körper eines Erwachsenen beträgt 2–3 g. Dieses Zink ist vor allem in den Haaren, Hoden, Knochen, Ovarien, Prostata, in der Leber und dem Pankreasgewebe in hohen Konzentrationen enthalten. Zink nimmt eine Schlüsselrolle bei zahlreichen biochemischen Vorgängen ein: Es ist Bestandteil von mehr als 300 Enzymsystemen und damit an einer Vielzahl elementarer Stoffwechselreaktionen beteiligt. Ohne Zink ist beispielsweise ein Aufbau der Erbinformationen oder ein Aufbau von Eiweißen im menschlichen Organismus unmöglich.

Die Symptome eines Zinkmangels sind oftmals unspes-

SUMMARY

The characteristic symptoms of zinc-deficiency are increased in liver disorders. Patients suffering from liver disorders should – regardless of the cause – use zinc-supplements, because

- 1) protection against environmental and alimentary liver toxins is improved,*
- 2) supplementation improves secondary symptoms of liver insufficiency, such as ammonemia, impaired immune response, inclination to inflammatory diseases and dermatological effects, and at the same time prevents the development of new symptoms,*
- 3) the healing of viral hepatitis is accelerated.*

In liver disorders, the resorption of zinc is impaired; therefore the use of supplements with high bioavailability is recommended. A clinical trial proves the usefulness of zinc-histidine in patients with liver disorders.

Keywords: zinc-deficiency, liver disorders, bioavailability, zinc-histidine

Tabelle 1: Zinkreiche Lebensmittel [6].

Auster frisch	85,0 mg/100 g
Weizenkleie	13,3 mg/100 g
Mohn frisch	10,0 mg/100 g
Hefe	8,0 mg/100 g
Sesam frisch	7,8 mg/100 g
Kürbiskern frisch	7,0 mg/100 g
Schwartenmagen	6,3 mg/100 g
Schweineleber gegart	6,2 mg/100 g
Rindfleisch frisch gegart	6,1 mg/100 g
Kakaopulver	5,7 mg/100 g
Schafffleisch frisch gegart	5,6 mg/100 g
Rumpsteak	5,6 mg/100 g
Rinderfilet (Lende) frisch gegart	5,2 mg/100 g
Sonnenblumenkern frisch	5,1 mg/100 g
Blauschimmel Rahmstufe	5,1 mg/100 g
Bergkäse Vollfettstufe	5,1 mg/100 g
Hartkäse Magerstufe	5,0 mg/100 g
Fleischsalat	5,0 mg/100 g
Fleisch gegart	5,0 mg/100 g
Rinderhackfleisch gegart	5,0 mg/100 g

zifisch. Häufig kommt es zu Wundheilungsstörungen, Haarausfall, brüchigen Fingernägeln, Infektionskrankheiten (insbesondere gripalen Infekten), zerebraler Dysfunktion und Potenzstörungen.

Die Leber ist das Hauptorgan des Zinkstoffwechsels. Ein verminderter Zinkgehalt der Leber führt zu einer Beeinträchtigung der Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten [5]. Die Proteinsynthese ist bei dekompensierter Leberzirrhose gestört und der Albuminspiegel liegt häufig unterhalb der Normalwerte. Die bei dekompensierter Leberzirrhose oftmals notwendige Beschränkung der Eiweißzufuhr vermindert gleichzeitig die Zinkaufnahme, da tierische Produkte, die eiweißreich sind, auch gleichzeitig reichlich Zink liefern (Tab. 1) [6]. Problematisch ist, dass zwar auch einige ziemlich eiweißarme pflanzliche Lebensmittel relativ viel Zink enthalten, dieses jedoch für den menschlichen Gastrointestinaltrakt kaum auswertbar ist. Die schlechte Bioverfügbarkeit von Zink aus pflanzlichen Lebensmitteln

ist auf die gleichzeitig enthaltenen Inhibitoren (beispielsweise Phytin) zurückzuführen.

Zinkmangel bei chronischen Lebererkrankungen

In der Literatur wird ein Zinkmangel bei verschiedenen Lebererkrankungen, wie bei der alkoholischen, aber auch der nichtalkoholischen Leberzirrhose und der Fettleber beschrieben (Tab. 2) [4]. Bei Leberzirrhose liegt in rund 45 % der Fälle eine Zinkserumkonzentration von weniger als 65 µg pro Deziliter vor [4]. Damit hat fast die Hälfte der Leberzirrhotiker einen deutlichen Zinkmangel.

Lebererkrankungen gehen oft mit Symptomen des Zinkmangels einher, zum Beispiel mit Geschmacks- und Geruchsveränderungen oder Hautausschlägen [7], mit Hypogonadismus, Nachtblindheit, Anorexie, Diarrhoe und mentalen Dysfunktionen [8], Oligospermie, Gewichtsverlust, Hyperammonämie, Appetitverlust und verzögerter Wundheilung [3].

Tabelle 2: Vorkommen eines Zinkmangels bei hepatologischen Krankheiten (modifiziert nach [17]).

Alkoholische Fettleber	(ja)
Leberzirrhose	
Alkoholbedingt	ja
Posthepatisch	ja
Primär biläre Zirrhose	ja
Morbus Wilson	ja

Auch bei der hepatischen Enzephalopathie wird die Beteiligung eines Zinkmangels diskutiert [9, 10]. Als Ursache gilt hier die Veränderung des Harnstoffmetabolismus in Richtung einer Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Blut. Wichtige Enzyme des Harnstoffzyklus in der Leber sowie der Glutaminsynthese in Leber und Muskulatur sind zinkabhängig. Ein Zinkmangel führt zu einer verminderten Glutaminsynthese.

Auswirkungen des Zinkmangels

Alkoholkonsum und/oder Leberschäden verändern den Gehalt der Leber an Spurenelementen [11]. Zinkmangel bei hohem Alkoholkonsum ist nicht nur durch tierexperimentelle Arbeiten [12], sondern auch durch klinische Studien und Fallberichte gesichert [13, 14]. Zinkmangel begünstigt die Mechanismen des zirrhotischen Umbaus der Leber [11] und beeinträchtigt die protektiven Mechanismen der Leber wie den Glutathion-Gehalt, die Aktivität verschiedener metabolisierender Systeme und der antioxidativen Kapazität [15]. Eine typische Folge von Lebererkrankungen ist auch der veränderte Metabolismus von Arzneistoffen, der wie auch der Blutammoniakgehalt mit dem niedrigen Zinkgehalt in den Leukozyten korreliert [16].

Tabelle 3: Mögliche Ursachen eines Zinkmangel (modifiziert nach [17]).

Krankheitsbedingt	Portosystemischer Shunt TIPS
Verminderte Zufuhr	Fehlernährung – Alkohol – Psychologische Probleme Diätetische Therapie – Eiweißrestriktion
Verminderte Resorption	Alkoholeinfluss Schleimhautveränderungen
Gestörte Verteilung	Proteinstoffwechselstörung Zelluläre Aufnahmestörung Zelluläre Exkretion
Erhöhte Verluste	Gesteigerter Verbrauch Gesteigerter Abbau Vermehrte renale Ausscheidung – Verminderte Proteinbindung – Diuretika (insbesondere Chlortalidon und Hydrochlorothiazid)

Bioverfügbarkeit und Einnahme von Zinkpräparaten

Schölmerich fand, dass die Veränderung der zerebralen Funktion bei Patienten mit Leberzirrhose unter Zinksubstitution, gemessen am Zahlenverbindungstest, bei der organischen Verbindung Zinkhistidin signifikant besser ist als bei der anorganischen Verbindung Zinksulfat [17]. Dem Einnahmezeitpunkt kommt nach Schölmerich et al. eine besondere Bedeutung zu. Die Einnahme sollte rund eine Stunde vor der Mahlzeit erfolgen, um eine ausreichende Resorptionsquote zu erzielen [18]. Allerdings konnten Habermann et al. im Rahmen von Untersuchungen zur Komplexstabilität von Zinkhistidin und Zinkphytat zeigen, dass sich bei Anwesenheit von Zink, Histidin und Phytinsäure unter den im Magen-Darm-Trakt vorherrschenden Bedingungen ein Puffersystem ausbildet, in dem auch bei Anwesenheit von Phytinsäure freie und resorbierbare Zinkionen vorliegen [19]. Die Autoren gehen daher davon aus, dass

zumindest der Komplex Zink-Histidin auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

Zinktherapie bei Leberzirrhose

Vallee et al. zeigten bereits 1956, dass Patienten mit Leberzirrhose niedrige Serumzinkspiegel aufweisen, einen geringen Zinkgehalt im Lebergewebe haben und unter erhöhter Zinkausscheidung über den Urin leiden [1]. Erstmals belegten Reding et al. in einer in Lancet publizierten kontrollierten Studie, dass die Gabe von Zink die hepatische Enzephalopathie verbessern konnte [20]. Schölmerich konnte in einer kontrollierten Studie nachweisen, dass die Gabe der organischen Verbindung Zinkhistidin und in einem geringen Ausmaß auch die anorganische Verbindung Zinksulfat über 3 Monate eine signifikante Steigerung der Haarzinkkonzentration erbrachte [17]. In dieser Untersuchung war die Nebenwirkungsquote bei Zinkhistidin mit 16,6 % sehr viel geringer als die von Zinksulfat mit 61,5 %. Insgesamt sind orga-

nische Zinkverbindungen den anorganischen Zinkverbindungen hinsichtlich Verträglichkeit und Resorptionsquote überlegen. Es ist wahrscheinlich, dass eine Zinktherapie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen bezüglich der Helledunkel-Adaptation, der Geschmacks- und Geruchsstörung und der Enzephalopathie effektiv ist. Die Zinkausscheidung bei Leberzirrhose ist im Vergleich zu Gesunden um das Zwei- bis Vierfache erhöht [17]. Die Anlage eines portosystemischen Shunts bzw. TIPS erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Zinkmangels. Patienten mit einem Shunt weisen eine deutlich höhere renale Zinkausscheidung auf als Patienten ohne Shunt. Daher erscheint es sinnvoll, sofort nach der Anlage eines Shunts bzw. TIPS mit einer Zinksubstitutionstherapie zu beginnen. Verschiedene tierexperimentelle Befunde lassen darauf schließen, dass die Gabe von Zink sowohl den Vitamin-A-Stoffwechsel bei der zirrhotischen Ratte als auch die Entwicklung einer Leberfibrose deutlich beeinflussen kann. Die niedrigsten Zinkkonzentrationen weisen Patienten im exogenen Leberkoma auf.

Effekt der Zinksubstitution auf die hepatische Enzephalopathie

Grüngreiff konnte in Untersuchungen zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Serumzinkspiegel und dem Plasmaammoniak besteht. Er fand die höchste Ammoniakkonzentration bei den Patienten, die den niedrigsten Zinkspiegel aufwie-

sen [21]. Reding und Mitarbeiter publizierten in Lancet die Ergebnisse einer Doppelblindstudie mit Zinkacetat bei Leberzirrhotikern. Sie fanden während eines Beobachtungszeitraums von 3 Monaten eine Normalisierung des Serumzinkspiegels, eine Verbesserung der Harnstoffsyntheserate sowie eine Verbesserung in psychometrischen Tests bei der Zinkacetat-Gruppe [20]. Grüngreiff beschreibt, dass es unter der Kombinationstherapie mit Zinkhistidin und Ornithinaspartat bei 55–60 % der Patienten mit einer Leberzirrhose mit hepatischer Enzephalopathie (HE) zu einer Normalisierung der Zink- und Ammoniakkonzentration sowie zu einem Rückgang der HE-Stadien kommt [22]. Auch die Arbeitsgruppe von Rössle et al. beobachtete einen signifikanten Abfall der Ammoniakkonzentration unter Zinksubstitution bei hepatischer Enzephalopathie. Durch verzweigt-kettige Aminosäuren und Zink lässt sich die Proteinsynthesefunktion der Leber, die bei dekompensierter Leberzirrhose oftmals reduziert ist, verbessern [23].

Zinksubstitution bei Leberzirrhose mit begleitendem Diabetes mellitus

Bei chronischen Lebererkrankungen, insbesondere der Leberzirrhose, entwickelt sich häufig ein Diabetes mellitus, so dass jeder zweite Leberzirrhotiker an einem Typ-2-Diabetes leidet. Zwischen beiden Erkrankungen besteht eine enge Beziehung. Bevor es zur Manifestation des Diabetes mellitus kommt, zeigt sich eine patho-

logische Glukosetoleranz mit oberhalb der Norm liegenden Blutzuckerwerten. Die pathologische Glukosetoleranz ist die Vorstufe des Diabetes mellitus, und im Verlauf einer Leberzirrhose leiden bis zu 80 % der Betroffenen darunter.

Die Veränderungen der Leberzellen bei Leberzirrhose beeinflussen den Glukosestoffwechsel. Bei Patienten mit Leberzirrhose besteht oft ein Hyperinsulinismus, außerdem findet sich auch häufig eine Insulinresistenz. Der Diabetes mellitus geht oft mit einem Zinkmangel einher. Dieser ist auf vermehrte Zinkverluste mit dem Urin zurückzuführen. Zink ist ein wichtiger Bestandteil des Insulinmoleküls und essentiell für eine optimale Sekretion und Speicherung des Insulins sowie für die Wirkung des Insulins am Insulinrezeptor der Zellen. Wenn Insulin an diesen Rezeptoren ange-dockt hat, kann Glukose in die Zellen strömen und energetisch verwertet werden.

Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass eine Zinksubstitution bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie mit und ohne Diabetes mellitus sowohl zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes und der Blutzuckereinstellung als auch der HE führt. Darüber ist es sinnvoll, bei chronischen Lebererkrankungen, insbesondere wenn eine pathologische Glukosetoleranz vorliegt, den Zinkstatus zu überprüfen und gegebenenfalls eine Zinksubstitutionstherapie durchzuführen. Bei einem nachgewiesenen Zinkmangel sind Zinkpräparate verordnungs- und erstattungsfähig.

Zinktherapie bei Morbus Wilson

Hill et al. beschreiben, dass eine Zinktherapie die Kupferspeicherkrankheit Morbus Wilson positiv beeinflussen kann [24, 25]. Bei Morbus Wilson liegt ein vererbter Defekt im Kupferstoffwechsel vor und es kommt zu einer Speicherung von Kupfer in verschiedenen Organen, einschließlich der Leber und des Gehirns. Das Behandlungsziel ist die Verringerung der gespeicherten Kupfermenge durch eine negative Kupferbilanz. Durch die Gabe von dreimal 50 mg Zink täglich erreichten Hill et al. eine negative Kupferbilanz (-0,23 mg/d) und eine Besserung der klinischen Symptomatik der Patienten [25]. Diese Arbeitsgruppe zeigt auch, dass durch eine Zinktherapie eine Reakkumulation von Kupfer nach einer erfolgreichen D-Penicillamintherapie möglich ist [26]. Die Zinkbehandlung bei Morbus Wilson führte Schouwink bereits im Jahr 1961 ein [27].

Diagnostik des Zinkmangels

Der Nachweis eines Zinkmangels ist nicht einfach zu führen. So kann selbst bei Patienten mit Leberzirrhose der Zinkspiegel in den Blutkörperchen noch längere Zeit normale Werte vortäuschen [28], obwohl Lebererkrankungen mit einer Fehlfunktion der Zink-abhängigen Enzyme vor allem in den weißen Blutkörperchen einhergehen [16, 29].

Die Zink-Normalwerte im Serum betragen 11–23 µmol/l bzw. 80–150 µg/dl. Patienten mit Leberzirrhose weisen sig-

nifikant niedrigere Zinkspiegel auf als gesunde Kontrollen [30]. Zudem korrelieren niedrige Zinkspiegel mit erhöhten Ammoniakwerten [30, 31]. Zirrhotische Lebererkrankungen gehen mit einem niedrigeren Zinkspiegel in den Geweben und einer gleichzeitig gesteigerten renalen Zinkausscheidung einher. Das führt oftmals zur Zink-Unterversorgung [10, 32]. Verabreicht man Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ein Zinksupplement, so ist das zugeführte Zink nur kurzfristig im Plasma nachweisbar. Andererseits wird das Zink nicht einfach renal ausgeschieden – ein Hinweis auf den Transport in die Organe und Gewebe aufgrund einer dort herrschenden Unterversorgung [32].

Hepatoprotektive Effekte von Zink

Die Zinksupplementation kann durch Erhöhung der Glutaminsynthetase [30] oder durch Ankurbelung der Harnstoff-Produktion [31, 34] vor Lebererkrankungen schützen. Einige Leberfunktionen sind Zink-abhängig, so z. B. die für die Entgiftung von Ammoniak wichtige Bildung von Harnstoff [31, 34]. An Patienten mit Hepatitis konnte gezeigt werden, dass Zinkmangel direkt mit erhöhten Blutammoniakspiegeln einhergeht [35, 36]. Zinkmangel beeinträchtigt die Funktion der Zellen des Immunsystems und kann so zur Entstehung von Virushepatitiden beitragen [37]. Dies eröffnet auch neue Behandlungskonzepte für die Virushepatitis.

Die Gabe von Zink schützt im Tierversuch an der Ratte

vor den toxischen Effekten bekannter Lebergifte, z. B. von Organophosphaten [38], Thioacetamid [39], Galactosamin [40] oder Tetrachlorkohlenstoff [9, 15, 31]. Folgende hepatoprotektiven Effekte wurden nachgewiesen:

- Zink stabilisiert Zellmembranen und hemmt die Lipidperoxidation
- Zink induziert die Metallothioninsynthese
- Zink vermindert die Cytochrom-P450-Wirkung
- Zink verbessert die Proteinsynthesefunktion der Leber.

Fazit

Die typischen Symptome des Zinkmangels sind bei Lebererkrankungen verstärkt.

Bei Patienten mit Leberbeschwerden ist unabhängig von der Ursache eine Zink-Supplementation angezeigt, denn:

- der Schutz der Leber vor Lebergiften aus Umwelt und Ernährung wird verbessert,
- Sekundärererscheinungen der Leberunterfunktion wie erhöhte Ammoniakspiegel im Blut, Abwehrschwäche, Neigung zu entzündlichen Erkrankungen und Hautaffektionen werden durch die Zinksupplementation gebessert und gleichzeitig die Neuentstehung dieser Beschwerden verhindert,
- bei Virushepatitis wird die Heilung beschleunigt.

Da bei Leberbeschwerden die Aufnahme von Zink in den Organismus beeinträchtigt ist, empfiehlt sich die Verwendung von Supplementen mit einer guten Bioverfügbarkeit. Für Zinkhistidin wurde im Rahmen einer klinischen Studie die Ver-

wendbarkeit bei Patienten mit Leberbeschwerden unter Beweis gestellt [18]. □

Literatur

- 1 Vallee BL, Wacker WCE, Bartholomay AF, et al. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. *N Engl J Med* 1956;255:403-408
- 2 Raulin J. Etudes cliniques sur la végétation. *Ann Sci Nat Bot Biol Veget* 1896;11:93
- 3 Prasad AS. The role of zinc in gastrointestinal and liver disease. *Clin Gastroenterol* 1983;12(3):713-741
- 4 Schölmerich J. Zink bei Erkrankungen der Leber und des Gastrointestinaltraktes. In: Holtmeier HJ, Kruse-Jarres J (Hrsg.): *Zink. Biochemie, Physiologie, Pathophysiologie und Klinik des Zinkstoffwechsels des Menschen*. Stuttgart: Wiss. Verlagsges., 1991: 129-145
- 5 Grüngreif K. Zinc in liver disease. *J Trace Elem Exp Med* 2002;15:67-78
- 6 Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin. Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) II 3 1999 (Juni)
- 7 Gohshi K, Fujiyama S, Shibata J, Sato T, Higashi A, Matsuda I. Zinc absorption and its correlation with results of oral zinc tolerance testing in nonalcoholic liver cirrhosis; kinetic study. *Hepato-gastroenterol* 1995;42(5):487-491
- 8 McClain CJ, Antonow DR, Cohen DA, Shedlofsky SI. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10(6):582-589
- 9 Capocaccia L, Merli M, Piat C, Servi R, Zullo A, Riggio O. Zinc and other trace elements in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1991;23(6):386-391
- 10 Sartori M, Calgato M, Campanini M, Carnevale Schianca GP, De Simone GG, Dugnani M et al. [Determination of zinc and copper in patients with liver cirrhosis of diverse clinical severity]. *Minerva Med* 1988;79(10):891-895
- 11 Rodriguez-Moreno F, Gonzalez-Reimers E, Galindo-Martin L, Batista-Lopez N, Molina-Perez M. Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997;14(1):39-44
- 12 Wang J, Pierson RN, Jr. Distribution of zinc in skeletal muscle and liver tissue in normal and dietary controlled alcoholic rats. *J Lab Clin Med* 1975;85(1):50-58
- 13 Küllerich S, Dietrichson O, Loud FB, Naestoft J, Christoffersen P, Juhl E, et al. Zinc depletion in alcoholic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1980;15(3):363-367
- 14 Weismann K, Hoyer H, Christensen E. Acquired zinc deficiency in alcoholic liver cirrhosis: report of two cases. *Acta Derm Venereol* 1980;60(5):447-449
- 15 Dhawan D, Goel A. Further evidence for zinc as a hepatoprotective agent in rat liver toxicity. *Exp Mol Pathol* 1995;63(2):110-117
- 16 Barry M, Keeling PW, Feely J. Tissue zinc status and drug elimination in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)* 1990; 78(6):547-549.
- 17 Schölmerich J. Zink und Vitamin A bei Erkrankungen der Leber und des Gastrointestinaltraktes. Diagnostik und Therapie von Mangelzuständen. *Ärztl Lab* 1988; 34:137
- 18 Schölmerich J, Krauss E, Wietholtz H, Köttgen E, Löhle E, Gerok W. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. II. Studies on patients with liver cirrhosis and the influence of the time of application. *Am J Clin Nutr* 1987;45(6):1487-1491
- 19 Habermann B, Schmidt M, Eger K. Zinksupplemente besser vor oder während der Mahlzeiten? Messungen der Komplexstabilitäten im System Zinkhistidin-Phytinsäure. *Dt Lebensmittelrundschau* 2002;98(8):295-299
- 20 Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1984;2(8401): 493-495
- 21 Grüngreif K, Reinhold D. *Zink: Bedeutung in der täglichen Praxis*, 4. Aufl. Seeheim-Jugenheim: Innovationsverlag, 2001
- 22 Grüngreif K, Grüngreif S, Reinhold D. Zinc deficiency and hepatic encephalopathy. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:21-31
- 23 Rössle M, Herz R, Lehmann G, Luft M, Gerok W. [Therapy of hepatic encephalopathy. Changes in the cerebrospinal fluid concentration of catecholamine neurotransmitters, ammonia and amino acids in the course of an infusion treatment with branched-chain amino acids]. *Infusionsther Klin Ernähr* 1982;9(5):256-258
- 24 Hill GM, Brewer GJ, Juni JE, Prasad AS, Dick RD. Treatment of Wilson's disease with zinc. II. Validation of oral ⁶⁴copper with copper balance. *Am J Med Sci* 1986;292(6):344-349
- 25 Hill GM, Brewer GJ, Prasad AS, Hydrick CR, Hartmann DE. Treatment of Wilson's disease with zinc. I. Oral zinc therapy regimens. *Hepatology* 1987;7(3): 522-528
- 26 Brewer GJ, Hill GM, Dick RD, Nostrant TT, Sams JS, Wells JJ et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: III. Prevention of reaccumulation of hepatic copper. *J Lab Clin Med* 1987;109(5):526-531
- 27 Schouwink G. *De hepato-cerebral degeneratie*. Dissertation, Universität Amsterdam, 1961
- 28 Rocchi E, Borella P, Borghi A, Paolillo F, Pradelli M, Farina F, et al. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1994;24(3):149-155
- 29 Goode HF, Kelleher J, Walker BE. Relation between zinc status and hepatic functional reserve in patients with liver disease. *Gut* 1990;31(6):694-697
- 30 Yoshida Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Nakamura SI, Watanabe A, et al. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001;55(6):349-355
- 31 Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992;16(3):785-789
- 32 Gil Extremera B, Maldonado Martin A, Ruiz Martinez M, Cantero Hinojosa J, Diez Ruiz A, Rodrigo Moreno D. Zinc and liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 1990;53(3):292-298
- 33 De Vos N, Song C, Lin A, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Lower serum zinc in relation to serum albumin and proinflammatory cytokines in detoxified alcohol-dependent patients without apparent liver disease. *Neuropsychobiology* 1999;39(3):144-150
- 34 Gur G, Bayraktar Y, Ozer D, Ozdogan M, Kayhan B. Determination of hepatic zinc content in chronic liver disease due to hepa-

ORIGINALARBEIT

- titis B virus. Hepatogastroenterology 1998;45(20):472-476
- 35 Grüngreiff K, Abicht K, Kluge M, Presser HJ, Franke D, Kleine FD, et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. Z Gastroenterol 1988;26(8):409-415
- 36 Grüngreiff K, Presser HJ, Franke D, Lossner B, Abicht K, Kleine FD. Correlations between zinc, amino acids and ammonia in liver cirrhosis. Z Gastroenterol 1989; 27(12):731-735
- 37 Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Yuce G, Yagci RV. Serum zinc status in chronic hepatitis B and its relationship to liver histology and treatment results. Pediatr Int 2001;43(4):396-399
- 38 Goel A, Dhawan DK. Zinc supplementation prevents liver injury in chlorpyrifostreated rats. Biol Trace Elem Res 2001;82(1-3):185-200
- 39 Dashti HM, Mathew TC, Jadaon MM, Ashkanani E. Zinc and liver cirrhosis: biochemical and histopathologic assessment. Nutrition 1997;13(3):206-212
- 40 Hu HL, Chen RD, Ma LH. Protective effect of zinc on liver injury induced by D-galactosamine in rats. Biol Trace Elem Res 1992;34(1):27-33

Anschrift des Verfassers:

Sven-David Müller
Diätassistent und Diabetesberater
DDG
Die Gesellschaft für Ernährungs-
medizin und Diätetik e.V.
Kurbrennenstraße 5
52066 Bad Aachen
sdmueller@ernaehrungsmed.de